

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1938-1939

N° 8

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES VACCINATIONS ASSOCIÉES

(T.A.B. — Anatoxines diphtérique et tétanique)

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le vendredi 28 octobre 1938

PAR

Paul-Marie-Pierre CAMPAGNE

Externe des Hôpitaux

né à Saint-Pierre-Nogaret (Lot-et-Garonne)

le 17 novembre 1911

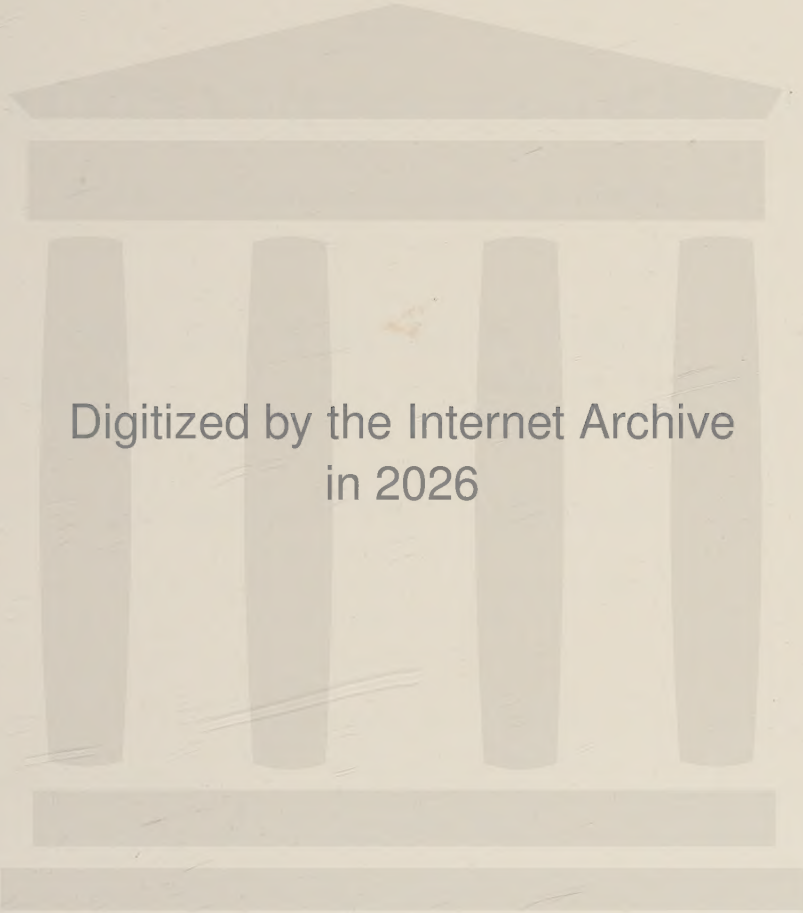
Examineurs de la Thèse

MM. E. AUBERTIN, professeur	<i>Président.</i>
G. DUBREUIL, professeur.....	} <i>Juges.</i>
M. RIVIÈRE, agrégé.....	
BROUSTET, agrégé	

BORDEAUX

Imprimerie BIÈRE, 18-20-22, rue du Peugue

1938



Digitized by the Internet Archive
in 2026

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES VACCINATIONS ASSOCIÉES

(T.A.B. — Anatoxines diphtérique et tétanique)

Thèse pour le Doctorat en Médecine
présentée et soutenue publiquement le vendredi 28 octobre 1938

PAR

Paul-Marie-Pierre CAMPAGNE

Externe des Hôpitaux

né à Saint-Pierre-Nogaret (Lot-et-Garonne)
le 17 novembre 1911

Examineurs de la Thèse

{	MM. E. AUBERTIN, professeur	<i>Président.</i>
	G. DUBREUIL, professeur.....	{ <i>Juges.</i>
	M. RIVIÈRE, agrégé	
	BROUSTET, agrégé	

BORDEAUX

Imprimerie BIÈRE, 18-20-22, rue du Peugue

1938

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Doyen	M. MAURIAC.
Assesseur	M. LABAT.
Doyen honoraire	M. C. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. POUSSON, MOURE, RIVIERE, BARTHE, DENIGES, BEILLE, CASSAET, CHAVANNAZ, PACHON, C. SIGALAS, SABRAZES, BEGOUIN, DUPOUY.

PROFESSEURS

MM.		MM.	
Clinique médicale.....	(MAURIAC. DUPERIE.	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ...	ROCHER.
Clinique chirurgicale et gynécologique.....	GUYOT.	Clinique médicale des maladies des enfants	CRUCHET.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Chimie biologique et médicale	MACHEBŒUF.
Pathologie et thérapeutique générales.....	CARLES.	Physique médicale et pharmaceutique	WANGERMEZ.
Clinique d'accouchements.	ANDERODIAS.	Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques	BONNIN.
Anatomie pathologique et microscopie clinique ...	DAMADE.	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques .	PETGES.
Anatomie	VILLEMEN.	Clin. des mal. des voies urinaires	DUVERGEY.
Anatomie générale et histologie.....	G. DUBREUIL.	Clinique des maladies nerveuses et mentales.....	ABADIE.
Hygiène.....	LEURET.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Médecine légale et déontologie.....	LANDE.	Toxicologie et hygiène appliquée.....	LABAT.
Electroradiologie et clin. d'électricité médicale ..	RECHOU.	Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	CREYX.
Chimie	CHELLE.	Clinique odonto-stomatologique	DUBECO.
Botanique et matière médicale	GOLSE.		
Pharmacie.....	VITTE.		
Zoologie et parasitologie ..	MANDOUL.		
Médecine expérimentale ..	AUBERTIN.		
Clinique ophtalmologique.	TEULIERES.		
Physiologie	FABRE.		

LACOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
Anatomie	N.	Chirurgie générale.....	CHARRIER.
Anatomie	DUFOUR.		LOUBAT.
Physiologie	N.		MASSE.
			DARGET.
	{ PIECHAUD. DELMAS-MARSALET. DE GRAILLY. FONTAN. BROUSTET. DERVILLEE. N.		N.
Médecine générale.....		Obstétrique.....	RIVIERE.
		Ophthalmologie	BEAUVIEUX.
		Oto-Rhino-Laryngologie..	DESPONS.
		Dermatologie et syphili- graphie	JOULIA.
	Physique médicale.....	N.	
		Chimie générale pharma- ceutique et toxicologie..	N.

R. UNIV.
BIBLIOTHEQUE



COURS COMPLÉMENTAIRES :

MM.		MM.	
Anatomie	J.BEAUVIEUX	Zoologie et parasitologie..	R. SIGALAS.
Physiologie	PETITEAU.	Physique médicale et	
Médecine opératoire	JEANNENEY.	pharmaceutique	AURIAC.
Accouchements	RIVIERE.	Médecine légale	DERVILLEE.
Pathologie médicale	DELMAS-MARSALET.	Urologie	DARGET.
Ophthalmologie	CABANNES (en	Botanique	GIRARD.
	congè).	Bactériologie.....	MOUREAU.
Puériculture.....	FAUGERE.	Législat. pharmaceutique.	POPLAWSKI.
Pharmacie galénique	MESNARD.	Chimie minérale	CASTAGNOU.
Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail les mutilés de guerre et les infirmes. N.			

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail les mutilés de guerre et les infirmes. N.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MA GRAND'MERE

A MON PERE — A MA MERE

A MA FIANCEE

A MES FRERES

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MARC ORAISON ET ANGEL CAZENAVE-MAHE

AU DOCTEUR ORAISON

ANCIEN CHEF DE CLINIQUE ADJOINT DE CLINIQUE CHIRURGICALE
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A MES MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

A MES JUGES

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MARC RIVIERE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE
OFFICIER D'ACADÉMIE

*En témoignage d'affectueuse
reconnaissance.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR G. DUBREUIL

PROFESSEUR D'ANATOMIE GÉNÉRALE ET HISTOLOGIE
DIRECTEUR DE L'INSTITUT PASTEUR DE BORDEAUX
CORRESPONDANT DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

*Qui nous a inspiré le sujet
de cette thèse.*

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. AUBERTIN

PROFESSEUR DE MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

MÉDECIN DES HÔPITAUX

CROIX DE GUERRE

OFFICIER D'ACADÉMIE

Il nous a guidé de ses conseils dans l'élaboration de ce travail. Il nous fait aujourd'hui le très grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse. Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

AVANT-PROPOS

Au moment de consacrer mes études médicales par une sanction définitive, je tiens à remercier tous ceux qui par leur enseignement ou leurs conseils m'ont permis de mener à bien ma tâche.

Qu'ils trouvent ici l'hommage de ma gratitude. Ils ont contribué à ma formation scientifique et médicale, ils ont complété aussi ma formation morale. Ils peuvent être assurés que je conserverai avec un légitime orgueil les traditions de notre faculté.

Et tout d'abord mes remerciements vont à ceux qui ont guidé mes premiers pas : MM. les professeurs Créyx, Sabrazès, Réchou, Rocher, Chavannaz, Petges, Andérodias et Wangermez, M. le professeur agrégé Loubat, mes chefs de service aux cours de mes stages dans les hôpitaux.

J'ai ensuite reçu l'enseignement plus direct de mes maîtres d'externat : MM. les professeurs Abadie et Jeanneney, MM. les professeurs agrégés Massé, Delmas-Marsalet et le docteur Charbonnel.

Enfin, tout récemment, et à l'occasion de ce modeste travail, j'ai été grandement aidé par les conseils éclairés et bienveillants de MM. les professeurs Aubertin et Dubreuil, de M. le médecin général Causeret et de M. le médecin lieutenant-colonel Meersseman. Celui-ci a bien voulu me faire profiter de sa grande expérience au sujet d'une pratique préventive qu'il a longuement étudiée.

Que tous soient assurés de ma profonde reconnaissance.

Je ne veux pas oublier le docteur Oraison qui, au cours de mes études, a bien voulu me prodiguer ses conseils, tant au point de vue scientifique qu'au point de vue de la déontologie et de la pratique journalière. Je ne saurais oublier l'accueil tout familial qu'il m'a réservé; je me permets de lui en exprimer ici ma reconnaissance émue.

Enfin, M. le professeur agrégé Marc Rivière, en un moment émouvant de ma vie, a su m'accueillir avec une affection toute paternelle. L'aide qu'il a bien voulu m'apporter, et sans laquelle je n'aurais su mener à bout ce travail, était empreinte de ce sentiment. C'est de ce dernier que je tiens particulièrement à le remercier, car il m'a rendu plus précieux encore les conseils qu'il a bien voulu me donner.

INTRODUCTION

Par étapes successives, la Médecine contemporaine s'efforce vers son but idéal : la Prophylaxie.

En ce qui concerne la prévention des maladies infectieuses, le but peut être atteint de deux manières :

La première est représentée par toutes les mesures hygiéniques susceptibles de soustraire les individus aux contagions possibles ; sans en sous-estimer la valeur, nous sommes obligés de convenir que cette méthode est souvent d'application difficile, surtout quand il s'agit de préserver des collectivités numériquement importantes.

La deuxième consiste à prémunir les individus en faisant appel à leurs propres moyens de défense biologique, de telle sorte qu'ils soient capables de se défendre contre les contagions inévitables. C'est le principe même de toute vaccination.

Purement empirique d'ailleurs, la vaccination Jennérienne marque la première étape de cette évolution. Il fallait que survinssent les découvertes pastoriennes pour que la prophylaxie des maladies infectieuses entrât dans une voie scientifique véritablement féconde.

La vaccination antityphoïdique et paratyphoïdique, la découverte des anatoxines diphtérique et tétanique, ont successivement apporté à la prophylaxie des toxi-infections correspondantes un appui décisif et dont nul ne songe, à l'heure actuelle, à contester l'efficacité.

Mais la multiplication des injections immunisantes, l'indisponibilité plus ou moins longue qu'entraînait pour le vacciné

chacune de ces injections, rendait difficile dans la pratique l'usage des vaccinations multiples. Ces inconvénients atteignaient leur maximum dans l'armée où la durée restreinte du service actif s'opposait à une méthode qui immobilisait trop souvent et trop longtemps les effectifs. Ils restreignaient également la diffusion des méthodes prophylactiques dans les collectivités scolaires où elles sont cependant désirables.

Ainsi s'explique l'importance des vaccinations associées auxquelles le nom de *Ramon* est étroitement attaché.

Notre travail se propose de rappeler rapidement comment est née la méthode des vaccinations associées, d'en établir les bases expérimentales.

Nous montrerons ensuite les étapes successives suivies par la méthode et nous décrirons la technique actuellement adoptée.

Après un exposé impartial des résultats obtenus tant dans l'armée que dans la pratique civile, nous étudierons les incidents et les accidents que peuvent entraîner les vaccinations associées ; nous nous efforcerons d'en tirer les indications et les contre-indications logiques, et nous pourrons ainsi donner à notre thèse des conclusions pratiques.

CHAPITRE PREMIER

ORIGINES DE LA METHODE SES BASES EXPERIMENTALES

Nous avons dit, tout à l'heure, les raisons qui rendaient souhaitable, tant en pratique civile que militaire, la simplification des méthodes de vaccinations.

C'est d'une façon indirecte que G. Ramon et Ch. Zoeller ont trouvé la solution du problème.

L'expérience leur a montré, en effet, dès 1925, que les chevaux producteurs de sérum antidiphtérique et antitétanique chez lesquels survenait un abcès au point d'inoculation de la toxine, fournissaient un sérum sensiblement plus riche en unités antitoxiques, que les animaux indemnes de toute réaction inflammatoire locale. Cette constatation régulièrement répétée les conduisit à provoquer volontairement cette réaction inflammatoire en associant à l'antigène spécifique des substances diverses parmi lesquelles la poudre de tapioca se montre la plus efficace et la plus maniable. De fait, cette association détermine chez l'animal producteur de sérum un accroissement considérable de la production d'antitoxine.

Tel est le fait expérimental de base sur lequel a été édifiée la méthode des vaccinations associées.

Des émulsions microbiennes étaient-elles susceptibles d'agir dans le même sens que la poudre inerte de tapioca ? Etait-il possible, en les associant à l'antigène, d'obtenir le renforcement de l'immunité antitoxique ?

A cette question, l'expérimentation méthodique seule pouvait répondre.

G. Ramon et Djourichitch dans une série d'expériences sur le lapin et le cobaye ont pu démontrer, par le dosage de l'antitoxine dans le sang prélevé par ponction du cœur, que le pouvoir antigénique de l'anatoxine diphtérique était constamment et considérablement augmenté par l'adjonction des émulsions microbiennes les plus diverses :

Qu'il s'agisse de bacilles typhiques, paratyphiques, de B. C. G. vivant ou chauffé, de bacilles de la fléole, de bacille diphtérique, etc..., les résultats obtenus sont de même ordre :

Chez les animaux, cobayes ou lapins, qui ont reçu le mélange d'anatoxine diphtérique et d'antigène microbien, le taux d'antitoxine diphtérique se révèle manifestement plus élevé que chez ceux qui, servant de témoins, n'ont été vaccinés qu'avec l'anatoxine seule.

De plus, il est très intéressant de constater que cette augmentation de l'antitoxine ne s'observe que si l'anatoxine et l'émulsion microbienne ont été injectées simultanément au même point. Tout se passe donc comme si l'injection d'antigène microbien déterminait localement des phénomènes qui favoriseraient l'action de l'anatoxine.

Cette action n'est pas cependant proportionnelle à l'intensité de la réaction inflammatoire locale. G. Ramon et Djourichitch ont obtenu de meilleurs résultats, par exemple, avec l'association : anatoxine-B. C. G., qui ne provoque qu'une faible réaction locale qu'avec l'association : anatoxine-bacille de la fléole, qui donne de violentes réactions. Les émulsions de bacilles vivants semblent plus efficaces que celles qui ne renferment que des bacilles morts.

L'examen cytologique des tissus prélevés au point d'inoculation dans les jours qui ont suivi l'injection de vaccins associés met en évidence un afflux plus ou moins important de polynucléaires, témoignage d'une activité cellulaire locale dont les résultats s'additionnent aux manifestations humorales, sans qu'il y ait de parallélisme entre l'intensité de cette polynucléose et la valeur de l'immunité obtenue.

Ces faits expérimentaux bien établis sur un nombre considé-

rable d'animaux légitimaient l'application des vaccinations associées à l'homme.

Se basant sur l'habituelle réaction locale que provoque au point d'inoculation le vaccin T. A. B., G. Ramon et Chr. Zoeller ont choisi ce vaccin pour l'associer aux anatoxines et renforcer ainsi leur pouvoir antigénique.

Dans une première série d'expériences cliniques, ils ont injecté à des volontaires un mélange à parties égales d'anatoxine tétanique et de vaccin T. A. B., à raison de 2 cc. L'injection est répétée 3 fois à 15 jours d'intervalle.

Des témoins reçoivent en même temps 3 injections de 2 cm³ d'anatoxine pure.

Le titrage de l'antitoxine, pratiqué quelques semaines plus tard, montre en moyenne la présence de 1/40 d'unité antitoxique chez les sujets qui ont reçu le vaccin associé et de 1/250 d'unité seulement chez les témoins; or, ceux-ci ont reçu une dose deux fois plus forte d'anatoxine.

Par ailleurs le taux des agglutinines dosé chez les sujets qui ont reçu le T. A. B. en même temps que l'anatoxine est sensiblement le même que celui que l'on obtient par la vaccination antitypho-paratyphoïdique simple.

Ces dosages biologiques démontrent de façon péremptoire que l'objection théorique de la « *concurrence des antigènes* » qui avait été faite à la méthode des vaccinations associées ne saurait résister au contrôle des faits : Ceux-ci établissent sans contestation possible que l'introduction simultanée dans l'organisme humain de plusieurs antigènes différents, loin de les mettre en concurrence et de diminuer la valeur de l'immunité spécifique, augmente au contraire dans des proportions considérables la valeur de l'immunité contre le tétanos ou la diphtérie sans que rien nous permette de constater la diminution de l'immunité acquise contre les maladies typhiques.

A l'hypothèse toute gratuite d'une *concurrence des antigènes* s'oppose donc le fait bien démontré de leur *synergie*.

Forts de ces premiers résultats, G. Ramon et Zoeller poursuivent leur expérimentation clinique en associant à doses progressives l'anatoxine diphtérique au vaccin T. A. B.

Que les sujets injectés fussent ou non allergiques (anatoxi-réaction positive ou négative) les réactions observées furent dans leurs expériences extrêmement discrètes.

Convaincus dès lors de l'innocuité du mélange anatoxine diphtérique-vaccin T. A. B., Ramon et Zoeller étendirent leur expérience à deux groupes de sujets. Dans le premier groupe, à Schick négatif, le taux de l'antitoxine s'est élevé, après 3 injections, de 1/10 d'unité antitoxique, en moyenne, à 30 ou 35 unités.

Dans le deuxième groupe, à Schick positif, 15 jours après la deuxième injection le Schick était devenu négatif chez 9 sujets sur 11.

Après la troisième injection toutes les réactions de Schick étaient devenues négatives.

Ainsi donc, par une expérimentation prudente et méthodique, G. Ramon et Chr. Zoeller apportaient la démonstration de l'efficacité des vaccinations associées. Cette efficacité était jugée sur deux critères :

- le dosage de l'antitoxine dans le sérum des vaccinés ;
- la négativation rapide et sûre de la réaction de Schick.

Avant de conclure cependant à l'excellence d'une méthode de vaccination, encore faut-il faire le bilan rapide des inconvénients qu'elle peut comporter. Trop fréquents ou trop graves, les incidents ou les accidents susceptibles d'apparaître à la suite d'une vaccination, même efficace, ne peuvent qu'en limiter ou en interdire l'emploi

La vaccination associée : anatoxine diphtérique et T. A. B. appliquée aux élèves d'une école parisienne d'infirmières visiteuses, a permis à L. Martin, Loiseau et Laffaille de faire les constatations suivantes :

Après 3 injections de 1-2-3 cc. du mélange injecté à 15 jours d'intervalle, le Schick, primitivement positif, était devenu négatif dans 100% des cas.

Les réactions locales fortes ont été sensiblement plus fréquentes chez les élèves soumises à la vaccination associée que chez celles qui n'avaient reçu que l'anatoxine (29% contre 15%).

De même les réactions générales ont été plus intenses et plus fréquentes chez les premières que chez les secondes.

Ces réactions, ces incidents, voire même ces accidents auxquels nous consacrerons plus loin un chapitre spécial ne sont cependant pas d'un ordre de grandeur tel qu'ils puissent servir d'argument au rejet d'une méthode qui présente par ailleurs de tels avantages d'efficacité et de simplicité.

CHAPITRE II

RESULTATS OBTENUS

En raison de la très grande diffusion de l'infection diphtérique, la première vaccination associée qui soit entrée dans la pratique est la vaccination antidiphtérique-antityphoïdique.

Dès 1926, *L. Martin, Loiseau et Laffaille* vaccinent systématiquement les élèves de l'école d'infirmières visiteuses du comité de la Tuberculose, et nous avons dit tout à l'heure les résultats constants qu'ils ont obtenus avec un minimum d'accidents.

Presque en même temps, *Crouzon* applique la méthode aux personnels de certains hôpitaux parisiens et *Cathala* va plus loin en soumettant à la vaccination des enfants de 15 à 18 mois de son service.

Malgré tout l'intérêt qu'ils présentent, ces premiers essais cliniques ne portaient que sur des collectivités restreintes et les enseignements que l'on peut en tirer n'ont pas la même valeur que ceux que peut nous offrir l'application de la méthode à cette énorme collectivité que représente l'armée.

On sait que la vaccination antitypho-paratyphoïdique y est obligatoire depuis la loi du 28 mars 1914. On se rappelle aussi les services qu'elle a rendus pendant la guerre. Mais si l'endémie typhique est devenue, grâce à la vaccination, à peu près nulle dans l'armée, la diphtérie, par contre, continuait à y exercer ses ravages atteignant plus ou moins gravement 8‰ environ des effectifs.

Aussi dès 1927, le médecin général inspecteur *Dopler* commença-t-il à expérimenter la vaccination par l'anatoxine tout

d'abord sur des volontaires. Les excellents résultats obtenus l'incitèrent bientôt à généraliser la méthode et à l'employer dans un certain nombre de garnisons où l'endémie diphtérique, malgré les plus sévères mesures d'hygiène, continuait à sévir d'une façon grave.

Les premières vaccinations collectives furent pratiquées en 1930 au 2^e régiment de zouaves à Oudjda, au 4^e régiment de cuirassiers à Lyon et au 15^e bataillon de chasseurs alpins à Barcelonnette et les cas de diphtérie y subirent aussitôt une très nette régression. Pour protéger les nouveaux contingents dès leur incorporation, le médecin général Dopter décida de les soumettre à la vaccination associée avec le T. A. B. obligatoire depuis 1914 et l'anatoxine diphtérique.

Jugés du point de vue épidémiologique, les résultats furent immédiats, ainsi qu'en témoignent les très intéressants graphiques que contient la thèse de Michard.

Réservée tout d'abord aux soldats dont la réaction de Schick était positive, la vaccination associée fut bientôt appliquée à toutes les recrues, l'expérience ayant montré que certaines diphtéries se manifestaient ultérieurement chez les recrues dont le Schick était négatif au moment de l'incorporation.

Sans doute le taux de l'antitoxine dans le sérum de ces sujets était-il un taux-limite incapable de les protéger contre une infection massive.

Quoi qu'il en soit de cette interprétation, la généralisation de la méthode à tous les soldats, ramena au voisinage de zéro le nombre des cas de diphtérie dans les garnisons où jusqu'alors tous les moyens de prophylaxie avaient échoué; et encore les rares cas observés peuvent-ils être considérés, en raison de leur allure clinique, comme des angines banales chez des porteurs de germes.

Ces résultats cliniques, ainsi que l'a montré Dopter, sont soulignés par la négativation du Schick obtenu dans 100 % des cas après 2 injections du mélange de T. A. B. et d'une anatoxine titrant au moins 15 unités antigènes.

Ils trouvent enfin leur explication biologique dans le titrage de l'antitoxine dans le sérum des sujets vaccinés, titrage qui chez 95 % d'entre eux montre la présence de plus de 1/10 d'unité antitoxique et chez certains jusqu'à 30 et 40 unités antitoxiques par cm^3 .

Aussi le médecin général inspecteur Dopter était-il en droit de conclure :

« L'armée a déjà retiré et retirera encore de l'utilisation des vaccinations associées un bénéfice impressionnant. Cette méthode constitue une arme puissante capable de s'opposer victorieusement au développement des épidémies qui peuvent survenir. »

Il était naturel, dès lors, de chercher à étendre encore la méthode des vaccinations associées et d'ajouter au mélange T. A. B.-anatoxine diphtérique l'anatoxine tétanique qui avait, on s'en souvient, servi aux premiers essais de Ramon et Zoeller.

Il est inutile de rappeler ici combien il est difficile au clinicien, en présence d'une plaie, de décider de l'opportunité de la sérothérapie antitétanique; l'abstention peut conduire à un tétanos mortel, l'injection systématique, le plus souvent inutile, risque de provoquer des accidents sériques, parfois graves, toujours désagréables. Ces accidents sériques rendent en outre le malade indisponible pour une durée parfois longue, inconvénient sérieux tant dans la pratique militaire que civile. Enfin nul n'ignore que l'immunité passive conférée par le sérum est de faible durée et que des spores tétanigènes peuvent survivre au niveau de la plaie et provoquer la maladie après élimination des antitoxines apportées par le sérum.

Toutes ces raisons militent en faveur d'une vaccination antitétanique efficace, à condition qu'elle soit de technique simple et sans danger.

Les tentatives faites, au cours de la guerre par Cissler et Lœwensteim furent abandonnées en raison de la faible valeur antigène à doses non toxiques, de la toxine atténuée dont ces auteurs se servaient. En 1917, H. Vallée et L. Bazy tentèrent

eux aussi de vacciner des blessés de guerre, préalablement soumis à la sérothérapie.

La découverte des anatoxines devait permettre à G. Ramon de préparer un vaccin de grande valeur antigène dont il fixa au cours de nombreux travaux les conditions d'application et la posologie.

Il était logique de penser que l'association de l'anatoxine tétanique au mélange T. A. B.-anatoxine diphtérique était susceptible de provoquer et d'exalter l'immunité spécifique antitétanique, de la même manière que l'adjonction du T. A. B. à l'anatoxine diphtérique avait provoqué et exalté l'immunité antidiphtérique.

Malgré que ce raisonnement eût, *a priori*, toutes chances d'être exact, G. Ramon voulut le soumettre au contrôle de l'expérimentation.

Un premier lot de 6 cobayes reçoit à 15 jours d'intervalle, 3 injections sous-cutanées de 1 cm³, 1 cm³ 5, 2 cm³ d'anatoxine diphtérique titrant 25 unités antigènes au cm³.

Un deuxième lot, équivalent en nombre, reçoit dans les mêmes conditions et aux mêmes doses, une anatoxine tétanique titrant 8 unités.

Le troisième lot, de 6 animaux, reçoit 2 injections du mélange T. A. B. 1 cc., anatoxine diphtérique 1 cc., anatoxine tétanique 1 cc. et une 3^e injection contenant 2 cc. de chacun des antigènes.

Quinze jours après la 2^e injection, 3 cobayes de chaque lot sont saignés par ponction du cœur et l'on procède au titrage des antitoxines diphtérique et tétanique dans leur sérum.

Deux semaines après la 3^e et dernière injection, les animaux survivants sont sacrifiés de la même façon et l'on procède à un deuxième dosage.

En voici les résultats comparatifs.

1^o Animaux n'ayant reçu que l'anatoxine diphtérique :

1^{er} dosage : antitoxine diphtérique 3 unités.

2^e dosage : — — 7 —

2° Animaux n'ayant reçu que l'anatoxine tétanique :

1^{er} dosage : antitoxine tétanique 6 unités.

2^e dosage : — — 20 —

3° Animaux soumis à la vaccination associée :

1^{er} dosage : antitoxine diphtérique 4 unités, tétanique, 12 unités.

2^e dosage : antitoxine diphtérique 10 unités, tétanique, 75 unités.

De tels résultats expérimentaux légitimaient l'application de la méthode en clinique humaine. Dès 1935, le médecin général inspecteur Rouvillois prescrit la vaccination triple dans l'armée et en confie l'exécution au médecin général inspecteur Morvan, assisté du médecin commandant Hombourger.

Les débuts de la vaccination associée triple portèrent sur 7.000 soldats; chacun reçut 3 injections à 15 jours d'intervalle et aux doses de 2, 3 et 3 cc.

Le total des quantités injectées pour chaque antigène et à chaque individu est le suivant :

70 unités d'anatoxine diphtérique	
28 — — — tétanique	
7.200 millions de bacilles typhiques	
4.800 — — — paratyphiques A	
4.800 — — — paratyphiques B	

Il est intéressant de noter que ces opérations se sont déroulées sans incidents notables : à peine quelques réactions locales et des poussées fébriles sans importance comme on en avait déjà observées à la suite des injections de T. A. B. ou de T. A. B. associé à l'anatoxine diphtérique.

Sacquépée, Pilod et Jude furent chargés du contrôle de l'immunité provoquée dans ces conditions, le résultat de leur recherche mérite d'être souligné.

Dans une première série de travaux, ils ont dosé l'antitoxine

diphtérique dans le sérum prélevé chez 238 sujets, huit jours après la vaccination associée triple. Sur ces 238 sérums, un seul renfermait moins de 1/30 d'unité antitoxique, c'est-à-dire que 99,58 % des vaccinés étaient susceptibles d'être immunisés; en outre :

20,58 %	des sérums	renfermaient	au moins	50 unités
52,94 %	—	—	—	10 —
69,07 %	—	—	—	1 —
91,33 %	—	—	—	1/3 —
98,70 %	—	—	—	1/10 —

Au dixième mois, en dosant 49 sérums de ces mêmes sujets, une diminution générale de leur teneur en antitoxines a été observée; les vaccinés dont le sérum contenait moins de 1/3 d'U. A. dans les premiers jours décélaient alors un taux d'antitoxine inférieur à 1/30 d'U. A., ils devenaient donc réceptifs et cela dans une proportion, qui d'après Jude et Pilod, se tient dans les environs de 10 %.

Ces mêmes auteurs étudièrent ensuite l'immunité antitétanique chez les sujets soumis à la même vaccination. Ils constatèrent que les 73 sérums prélevés au hasard, chez ces sujets, huit jours après la dernière injection vaccinale, renfermaient tous de l'antitoxine tétanique; parmi ces sérums, 66, soit 91,73 % offraient un pouvoir antitoxique supérieur à 1/30 d'unité. Un mois après la vaccination, 97 % des sérums révélaient un pouvoir antitoxique qui atteignait ou dépassait 1/30 d'unité.

Sur l'ensemble des sérums examinés, soit huit jours, soit un mois, soit 10 mois, soit 13 mois après la vaccination, un seul ne révélait pas 1/500 d'unité antitétanique; tous les autres, soit 99 % renfermaient au moins 1/100 d'unité.

Valeur de l'immunité conférée par la vaccination triple. Son interprétation.

Si l'on se base sur les résultats de Sacquépée, Jude et Pilod, la valeur de l'immunité *antidiphtérique*, établie d'après le

dosage des antitoxines, est supérieure ou au moins égale à celle qui fait suite à l'injection d'anatoxine seule ou à la vaccination double. En effet, 98,58 % de sujets vaccinés atteignent ou dépassent le chiffre limite de 1/30 d'unité antitoxique, qui habituellement, est considéré comme marquant la limite approximative de l'immunité.

Pour apprécier cette immunité nous avons également un autre test : c'est le virage des réactions humorales, l'épreuve de Schick.

Mais pour conclure, à coup sûr, de la haute valeur de cette immunité, il faudrait avoir des résultats tangibles, il faudrait avoir des observations épidémiologiques concluantes et consacrées par l'épreuve du temps. Or il faut bien le dire nous n'avons rien de tout cela.

Comme nous l'avons déjà vu, l'association double T. A. B.-anatoxine diphtérique s'était traduit par une amélioration marquée; on peut logiquement en conclure qu'à l'égard de la diphtérie, la vaccination triple assurera une prophylaxie au moins aussi régulière.

En ce qui concerne l'*immunité antitétanique*, des chiffres seuls peuvent, pour le moment, nous servir de base pour l'interpréter; il faudrait, pour être fixé, posséder quelque point de contrôle dûment établi. Nous ne connaissons pas, comme pour la diphtérie, un seuil qui marque à peu près dans le domaine sérologique la limite inférieure de l'immunité, ni de réaction biologique analogue au Schick.

On ne peut donc raisonner que par comparaison avec ce qui se passe chez le cheval, animal qui, on le sait, est particulièrement sensible au tétanos.

Il a été établi que la présence dans le sang d'une dose minime d'antitoxine suffit à prémunir le cheval contre l'insertion intra-musculaire d'une écharde tétanigène, épreuve mortelle pour les chevaux témoins. S'il en est de même chez l'homme, nous devons admettre qu'un taux d'antitoxine même faible doit suffire pour le préserver contre le tétanos, puisque l'expérience montre que le taux d'antitoxine qui se développe

chez lui à la suite des vaccinations associées est rapidement très élevé. Le taux de 1/300 nécessaire serait atteint facilement, d'après Sacquépée, depuis le 8^e jour jusqu'au dixième mois dans une proportion de 99%. A ce moment-là comme pour l'anatoxine diphtérique on observerait un léger fléchissement.

Mais ce ne sont là que des présomptions et seule l'expérience clinique permettra d'offrir une conclusion définitive.

Pour déterminer la valeur de l'*immunité antitypho-paratyphoïdique*, engendrée par la vaccination triple, on ne peut se baser, en grande partie, que sur le dosage du taux des agglutinines. On ne peut évidemment rien en conclure en ce qui concerne l'immunité, car, comme l'a montré Widal, la réaction agglutinante n'est qu'une réaction passagère; elle peut disparaître alors que le sujet conserve une immunité certaine. Seule l'expérience épidémiologique pourra nous renseigner sur ce point.

Et, d'ores et déjà, si l'on se base sur les statistiques de l'armée, il apparaît qu'un gros progrès a été fait :

Dans le XV^e corps d'armée où la fièvre typhoïde a sévi toujours avec intensité, on comptait en 1911, par exemple, 11 % de morbidité.

En 1927, grâce au T. A. B., ce taux est tombé à 0,50% pour l'ensemble du territoire.

En 1935, alors que l'on pratiquait indistinctement le T. A. B. seul ou la vaccination associée double, la morbidité oscillait entre 0,15 et 0,20% de l'effectif.

Actuellement, avec la technique des vaccinations triples, dans le XV^e C. A. on n'a pas observé un seul cas de typhoïde sur plus de 10.000 individus ainsi vaccinés, certains depuis plus de cinq ans.

Ce résultat bien que local, paraît présenter une grosse valeur, étant donné l'état d'infestation notoire de la région.

Diffusion de la méthode.

Les travaux de Sacquepée, Jude et Pilod s'étant montrés concluants, tant en ce qui concerne l'innocuité que l'efficacité du vaccin triple, ont servi de base à la loi du 15 août 1936, qui rend obligatoire dans l'*armée* les vaccinations antidiphtérique et antitétanique en les associant à la vaccination antitypho-paratyphoïdique.

La très large expérience ainsi poursuivie dans l'armée, a permis de déterminer de façon aussi exacte que possible, les avantages et les inconvénients attachés à la méthode des vaccinations associées. Fortes de cette expérience, les *collectivités civiles* tendent de plus en plus à y recourir soit sous la forme de la vaccination triple, soit sous la forme des anatoxines associées, soit sous la forme de la vaccination double T. A. B.-anatoxines diphtérique ou tétanique.

Après Cathala, M. P. Giraud, de Marseille, fait connaître les bons résultats obtenus chez l'enfant. Mlle A. Z. Rougier de Lyon, insiste sur les avantages que présente, dans la pratique, la vaccination associée antityphoïdique-antidiphtérique.

Dans certains départements, dans la Loire-Inférieure, on s'est très vite mis à pratiquer systématiquement chez l'enfant la vaccination associée antityphoïdique-antidiphtérique; dans le Haut-Rhin, les enfants sont vaccinés avec le mélange d'anatoxine diphtérique et d'anatoxine tétanique.

Le Professeur J. Carles, de Bordeaux, écrivait déjà en mai 1934 que la pratique de la vaccination triple au moyen des anatoxines diphtérique et tétanique et des vaccins antitypho-paratyphoïdique, constituerait pour l'hygiène urbaine générale une mesure prophylactique de premier ordre.

A l'étranger également on s'intéresse vivement à cette question et le Dr J. F. Thompson, de Racine (Wisconsin) écrivait en 1934, à ce sujet :

« Actuellement, les Médecins praticiens s'intéressent de

plus en plus à l'œuvre prophylactique, il paraît donc nécessaire de simplifier les méthodes suivies jusqu'à présent et de combiner plusieurs procédés d'immunisation en un seul procédé. Si ce procédé s'avérait efficace, il serait extrêmement utile. J'ai demandé, poursuit-il, leur avis à quinze ou vingt personnalités éminentes des Etats-Unis (dont le Dr Mc Coy, Directeur du Laboratoire central d'Hygiène à Washington); ils m'ont en général répondu qu'il n'y avait pas d'objection de principe à faire à un tel procédé et pour l'un d'eux, le major Kitchen (Fort Shéridan) le problème présente un intérêt extraordinaire et il espère que quelques chercheurs y prendront intérêt et réaliseront des expériences précises sur ce sujet. »

La même année le Dr Anson B. Ingels, des Etats-Unis, après avoir réalisé la vaccination associée antityphoïdique-antidiphtérique chez 3.000 enfants, concluait que l'immunisation antidiphtérique associée à l'immunisation antityphoïdique aboutit à un effet marqué et plus durable que la vaccination simple.

En Pologne, Saski et Stetkiewicz ont vacciné 1.332 soldats au moyen de l'anatoxine tétanique seule ou associée au vaccin antityphoïdique. Dans ce dernier cas, dosant l'antitoxine tétanique de 90 sujets vaccinés, ils l'ont trouvée d'un taux très élevé.

Dans d'autres pays encore, notamment en U.R.S.S. et en Angleterre, la question des « vaccinations associées » est actuellement l'objet d'essais qui, sans nul doute, aboutiront, dans un délai proche, à l'emploi systématique de cette méthode qui est déjà d'un usage courant en France depuis quelques années.

CHAPITRE III

TECHNIQUE DE LA VACCINATION ASSOCIEE TRIPLE

Ce n'est qu'après des tâtonnements successifs que la technique de la vaccination triple a été déterminée sous sa forme actuelle. Il est dans l'ordre des choses, d'ailleurs, qu'elle soit appelée à subir des modifications ultérieures, tant en ce qui concerne le nombre des injections que l'intervalle qui doit les séparer et que la posologie de chacun des antigènes constituants.

Maximum d'efficacité, minimum d'accidents, tels sont les deux pôles contradictoires entre lesquels la technique est obligée d'osciller.

En 1935, on préconisait 3 injections : la 1^{re} : 2 cc., la 2^e : 3 cc. et la 3^e de 3 cc. Un intervalle de 15 jours sépare les injections faites uniquement chez les Schick positifs.

En 1936, chacune des 3 injections n'est plus que de 2 cc. et l'intervalle des injections porté à 3 semaines.

Jusqu'alors l'épreuve de Schick était obligatoire et seuls les sujets porteurs de Schick positif étaient vaccinés aux vaccins associés. Mais c'était une épreuve bien gênante pour l'armée étant donné le peu de temps dévolu aux recrues pour accomplir leur service actif. Il fallait, en effet, tout d'abord passer une visite de dépistage, puis la visite d'incorporation avec ses multiples sous-visites ou consultations à l'extérieur; il fallait, quelques jours après, pratiquer la vaccination jennérienne qui immobilisait plus ou moins certains individus; dix jours après les soldats devaient revenir à l'infirmerie pour la réac-

tion de Schick puis, une autre fois pour sa lecture. Ce n'était qu'après tout cela qu'il fallait pratiquer les 3 injections de vaccins associés. C'était vraiment trop d'indisponibilités pour des recrues dont la durée de service s'abaissait à un an. Il fallait donc simplifier en réduisant le nombre des visites à l'infirmierie; l'épreuve de Schick, reconnue la moins utile, fut donc sacrifiée.

En 1938, enfin, le nombre et l'intervalle des injections n'ont subi aucune modification, mais la première d'entre elles n'est plus que de 1 cm³, les deux autres de 2 cm³.

Chaque sujet vacciné reçoit au total :

Anatoxine diphtérique	60 unités
Anatoxine tétanique	30 unités
B. d'Eberth	6.300 millions
B. Para A	4.200 millions
B. Para B	4.200 millions

Soit des doses d'antigène légèrement inférieures à celles que contenait le vaccin de 1935, exception faite pour l'anatoxine tétanique augmentée de 2 unités.

Cette technique est valable pour la vaccination pratiquée en temps normal, hors de toute menace d'épidémie. Dans certaines conditions exceptionnelles l'intervalle entre chaque injection pourra être abaissé à 15 jours.

Enfin, si pour une raison quelconque, la vaccination avait dû être interrompue pendant plus de trois mois avant la 3^e injection, il serait nécessaire de recommencer le cycle complet des 3 injections.

Telles sont les règles actuellement valables pour l'*adulte*.

En ce qui concerne la vaccination des *enfants*, il y a intérêt, surtout au-dessous de 7 ans, à réduire la dose de T. A. B. pour éviter les réactions trop violentes. Le mélange sera préparé extemporanément.

La première injection comportera 1/4 de cc. de T. A. B., la 2^e et la 3^e un 1/2 cc.

Les 3 doses seront complétées au volume de 1 cc. pour la 1^{re} et de 2 cc. pour les 2 autres par l'adjonction à parties égales des deux anatoxines (vaccination triple) ou d'une seule d'entre elles (vaccination double).

Quant à la technique proprement dite de la vaccination, elle est banale.

« L'injection doit être faite, après asepsie soigneuse de la peau et toutes précautions d'usage, dans le tissu cellulaire sous-cutané de la fosse sus ou sous-épineuse.

« On agitera l'ampoule avant de l'ouvrir. Toute ampoule ouverte doit être utilisée sans délai ». (Notice accompagnant le vaccin.)

Injection de rappel.

Le peu de temps écoulé depuis l'application des vaccinations associées ne nous permet pas d'évaluer la durée moyenne de l'immunité conférée par la vaccination complète, correctement exécutée. Nous savons combien est inégal selon les individus, le taux des antitoxines suscitées par des doses superposables d'antigène. Nous pouvons logiquement en déduire que la durée de l'immunité est individuelle, elle aussi.

L'expérience montre cependant, comme nous l'avons vu, que la valeur antitoxique des sérums subit un fléchissement vers le 10^e mois ; il est recommandé de pratiquer à ce moment-là ou au plus tard à la fin de la première année *une injection de rappel* de 2 cc. du vaccin utilisé lors des injections initiales. Ramon et Debré ont montré en ce qui concerne la diphtérie, Ramon et Zoeller en ce qui concerne le tétanos, que sous l'influence de cette injection le taux de l'antitoxine fait un bond considérable. En répétant ensuite tous les cinq ans ces injections, on confère à l'individu un taux d'antitoxine suffisant pour le mettre à l'abri, dans la majorité des cas, de ces toxi-infections.

Cas particuliers.

Le taux d'antitoxines capable de conférer l'immunité à la suite de l'introduction du vaccin mixte dans l'organisme ne se développe guère qu'après la seconde injection et n'atteint son maximum que deux semaines au moins après la troisième injection; aussi, pour cette raison, doit-on prendre quelques précautions :

« Lorsqu'une plaie survient chez un vacciné, deux cas sont » à envisager », nous dit Montel :

« Si le blessé n'a pas reçu la totalité des injections vacci- » nales, il y a lieu de pratiquer une piqûre de rappel de 2 cc. » d'anatoxine tétanique, et après un délai d'au moins une » heure, une injection de sérum antitétanique.

» Si, au contraire, le blessé a reçu la totalité des injections » vaccinales, il peut être considéré comme pratiquement im- » munisé 15 jours après la dernière piqûre et il suffit dans ce » cas de pratiquer une injection de rappel de 2 cc. d'ana- » toxine tétanique. » (*Circulaires ministérielles*, n° 4705 C.M /7 1695-C.M /7 du 21 août 1936 et du 19 mars 1937).

« Toute atteinte de diphtérie si légère soit-elle venant se manifester chez un sujet en cours de vaccination ou déjà vacciné, doit obligatoirement comporter la mise en œuvre classique et sans restriction aucune de la sérothérapie anti-diphtérique. » (*Mêmes circulaires.*)

Les circulaires prévoient néanmoins qu'une certaine liberté est laissée à l'appréciation, au tact, à l'expérience du médecin traitant qui, en ce qui concerne le tétanos, pourra ou faire simplement de l'anatoxine ou recourir à la sérothérapie préventive, s'il le juge utile.

Il est clair que la vaccination antitétanique tend, dans la mesure du possible tout au moins, à supprimer la sérothérapie spécifique et à éviter ainsi ses aléas, ses incidents et ses accidents.

CHAPITRE IV

INCIDENTS ET ACCIDENTS

A côté des innombrables avantages procurés par les vaccinations préventives, les réactions qui peuvent survenir paraissent négligeables et si nous les rapportons ici avec quelques détails, ce n'est pas pour infirmer la valeur de la vaccination associée mais pour essayer de les prévenir par la nécessité d'un examen clinique complet pratiqué avant la vaccination.

Avant d'entrer dans le détail, nous tenons à remercier ici le médecin lieutenant-colonel Meersseman d'avoir bien voulu mettre à notre disposition son rapport si riche d'observations. Nous y avons largement puisé pour essayer d'en dégager l'essentiel et en tirer quelques conclusions utiles.

La clinique de ces accidents est très variable et d'après leur gravité et leur fréquence nous distinguerons :

- a) Les incidents bénins;
- b) Les accidents banaux;
- c) Les accidents rares.

Incidents bénins. — Ils sont soit locaux, soit généraux ou tout à la fois locaux et généraux.

La réaction locale est caractérisée au point d'injection par un empâtement de faible étendue, légèrement douloureux, accompagné d'une certaine gêne des mouvements du bras.

La réaction générale débute en moyenne 6 heures après l'injection et se traduit par une température de 38° ou 38°5 avec tout le cortège classique : courbature, céphalée, nausées.

Ces minimales incidents, que le médecin lieutenant-colonel Meersseman qualifie de normaux, ne durent guère que 48 h. au maximum. Leur fréquence oscille, pour les réactions locales autour de 30 % et pour les réactions générales entre 5 et 10 %.

Accidents banaux. — On rencontre cependant des incidents plus importants et parmi ceux-ci, il y en a qui se produisent avec une certaine prédilection, d'où le nom de banaux qui leur a été donné. Ils sont de deux sortes :

Ils peuvent être l'exagération des réactions normales soit locales, soit générales ;

Ou encore comporter l'apparition de symptômes inhabituels : symptômes rénaux, hépatiques, etc... sur lesquels nous reviendrons.

Nous voulons seulement insister ici sur quelques formes cliniques et tout d'abord sur la réaction locale caractérisée par son apparition tardive ; plusieurs semaines après l'injection, le sujet accuse une sensation douloureuse au niveau de la région scapulaire et l'examen permet de découvrir un noyau induré persistant.

Une autre forme de réaction, générale cette fois-ci, est caractérisée par son apparition ultra-rapide, de quinze à trente minutes après l'injection vaccinale ; le début est marqué par des frissons, une sensation de malaise très pénible, voisin de l'état syncopal, des nausées, des vomissements, une diarrhée abondante ; la température s'élève rapidement à 40°-41° ; le pouls est petit, rapide, on peut observer du délire. L'évolution est moins dramatique et se fait rapidement vers la guérison. Trois cas de cet ordre ont été rapportés, deux après une injection de vaccin associé triple et le troisième après une deuxième injection chez un sujet qui avait eu une fièvre paratyphoïde.

Accidents rénaux. — Ils débordent le cadre des réactions banales et méritent de ce fait un chapitre à part.

Connus et signalés depuis le début de la vaccination antity-

pho-paratyphoïdique simple, ces accidents sont cependant assez rares; leur fréquence est évaluée à 1/1000 environ des sujets vaccinés. A l'heure actuelle, une quarantaine de cas ont été rapportés; de leur étude, il ressort que l'albuminurie en est le principal symptôme avec présence dans le sédiment urinaire d'éléments qui traduisent les lésions, discrètes il est vrai, des tubes urinifères.

En même temps, l'état général est atteint et une douleur lombaire signe l'atteinte du parenchyme rénal. L'évolution est le plus souvent bénigne et extrêmement rares sont les cas où l'on peut parler de chronicité.

Au total sur 36 complications rénales publiées, nous comptons 23 albuminuries ou hématuries transitoires, 6 hématuries ayant persisté plusieurs semaines, 3 néphrites aiguës à évolution brève et 4 néphrites albumineuses et hématuriques ayant évolué vers la chronicité.

Accidents hépatiques. — Plus rares et moins connues que les réactions rénales, les réactions hépatiques semblent être l'apanage de certains milieux, plus particulièrement exposés aux troubles hépatiques, par les antécédents, le genre de vie, la nourriture, les excès.

Cliniquement, il s'agit de subictères, plus rarement d'ictères francs, survenant 36 heures en moyenne après l'injection vaccinale et accompagnés de température, de nausées, de vomissements. Le foie est rarement gros. Les malades accusent le plus souvent une certaine gêne sous-hépatique que la palpation transforme en douleur. L'examen des urines ne révèle rien d'anormal, sauf quelquefois une légère augmentation de l'urobilinurie physiologique.

Un seul cas d'ictère franc a été observé mais son évolution, ici encore, a été courte et bénigne.

Les éclosions herpétiques peuvent encore être classées parmi les accidents banaux. Le plus souvent, il s'agit d'herpès labial.

Quelques cas d'atteinte de la cornée ont été signalés par Morax, Gloagen, Ginestous.

De tous les accidents cutanés, l'herpès est le plus fréquent.

Accidents rares. — Tous les autres accidents qui peuvent survenir à la suite des vaccinations associées méritent d'être qualifiés d'exceptionnels ou tout au moins de rares. Ce sont tout d'abord par ordre d'importance clinique :

Les réactions de type abdominal caractérisées par de violentes douleurs, avec diarrhée profuse, facies grippé, pouls imperceptible. Les appendicites sont les plus dramatiques de ces accidents. Huit cas ont jusqu'à maintenant été publiés sans qu'on puisse encore établir la cause de tels méfaits. Morel, Charlin et Brissaud les attribuent à un réveil d'infection appendiculaire latente; mais les antécédents appendiculaires faisaient souvent défaut chez ces sujets.

Les syndromes hématologiques consécutifs à la vaccination sont l'exception. Cependant quelques cas de purpuras hémorragiques ont été rapportés.

En Allemagne, Schur, publie un cas d'agranulocytose mortelle. Et Raymond signale 3 cas d'hémorragies intestinales qui viennent s'ajouter à ceux observés par Pilod, Accoyer et Boron.

Des accidents d'ordre neurologiques ont également pu être observés. Citons les cas d'atrophie optique bilatérale de Terrien, de poliomyélite antérieure de Alajouanine, de Fribourg-Blanc et Gauthier, de syringomyélie, de Guillain et Rouques, de névrites et de polynévrites de Sicard et de Laignel-Lavastine, de crise Jacksonienne de Molin de Teyssieu.

Il faut noter encore quelques *réactions articulaires* allant du simple gonflement de l'article avec léger mouvement fébrile jusqu'au rhumatisme articulaire véritable.

Entin *les réactions cutanées* sont assez variées :

On peut rencontrer des érythèmes polymorphes (Sézary et Gallerand), des érythèmes noueux (Sarrat, Campaignolle et Valatx), des érythrodermies à type divers (Andrieu, Bolzinger) ou encore des psoriasis (Ferrabouc, Curveillé et Mozi-conacci).

Tous ces accidents sont extrêmement rares à tel point que l'on pourra vacciner des dizaines de milliers d'individus sans jamais en rencontrer l'équivalent.

Si l'on considère les réactions vaccinales dans leur déterminisme général, quelques notions intéressantes se dégagent :

Les accidents se produisent le plus souvent après la première injection, ce qui a motivé l'abaissement de la dose à 1 cc.

Les réactions fébriles paraissent devoir être imputées au vaccin microbien antitypho-paratyphique.

La multiplication des antigènes augmente très légèrement le nombre et l'importance des réactions vaccinales sans assombrir le pronostic.

La pathogénie de ces réactions a donné lieu à de nombreuses discussions qui sont loin d'être éteintes ; sans la commenter, nous faisons part ici de l'opinion la plus communément admise :

Les réactions fébriles, les grands chocs vaccinaux, d'ailleurs exceptionnels sont sans doute en rapport avec la nocivité des protéines constitutives du vaccin. Les accidents rénaux et hépatiques doivent être le plus souvent imputés à une fragilité tissulaire antérieure, quelquefois aussi à de la sensibilisation et de l'intolérance.

Les manifestations cutanées évoqueraient l'allergie, l'intolérance et le biotropisme.

La vérité paraît être beaucoup plus dans le jeu et même l'intrication de mécanismes divers que dans une pathogénie étroitement exclusive.

CHAPITRE V

INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS

1^o Indications.

Ce que nous venons de dire des avantages et des inconvénients subordonnés à la vaccination triple (ou quintuple, si on veut) va nous permettre d'en dégager les indications essentielles.

La vaccination quintuple trouve son indication type dans l'armée où il s'agit de protéger une collectivité extrêmement nombreuse, composée de sujets jeunes, relativement sélectionnés et par conséquent susceptibles de résistance contre des maladies dont la rencontre était jusqu'alors extrêmement fréquente et la diffusion, tout au moins pour certaines d'entre elles, massive.

Il se pourrait cependant que la généralisation de la méthode à toutes les recrues fût responsable d'un assez grand nombre des accidents signalés et il paraîtrait plus sage, à notre avis, malgré la perte de temps qui en résulterait, de réserver la vaccination quintuple aux individus dont le Schick est positif. On éviterait ainsi des accidents parfois graves qui risquent d'apparaître chez les sujets sensibilisés dont le nombre est relativement élevé. On nous objectera que certains porteurs de Schick négatif ne sont qu'à la limite de l'immunité et seront par conséquent susceptibles d'une contamination ultérieure survenue au moment du fléchissement du taux de leur antitoxine. Cette objection, dont nous ne mécon-

naïssons pas la valeur, ne nous paraît pas cependant contrebalancer l'avantage qu'il y aurait à diminuer d'une façon sensible le nombre des accidents observés.

La vaccination quintuple nous paraît également indiquée dans tout le personnel hospitalier (étudiants en médecine, infirmières et personnel annexe : blanchisseuses, lingères, etc.)

La population scolaire bénéficierait, elle aussi, d'une large extension de la méthode, mais ici il faut tenir compte de la fréquence et de l'intensité parfois assez impressionnante, mais peu grave, des incidents provoqués par le T. A. B.; ces incidents risquent d'effrayer des familles mal informées, les incitant à refuser pour leurs enfants le bénéfice des vaccinations anatoxiques; aussi, paraît-il plus sage (jusqu'à plus ample informé) de conseiller chez eux la vaccination bi-anatoxique à l'exclusion du T. A. B., à moins que l'on ait réussi à convaincre les familles qu'en employant des doses faibles ou diluées de vaccin T. A. B., les réactions sont réduites au minimum et que l'enfant se trouve prémuni contre toutes les maladies du groupe typhique.

En dehors de ces indications précises, faut-il souhaiter l'extension de la méthode à la totalité de la population; c'est évidemment un idéal vers lequel l'hygiéniste doit tendre, encore faut-il, à notre avis, savoir l'imposer autrement que par la contrainte légale.

Bien entendu, dans la population civile adulte, la vaccination quintuple ne serait pratiquée que chez les sujets à Schick positif; dans tous les autres cas, on se contenterait de l'injection T. A. B.-anatoxine tétanique.

2^o Contre-indications.

Pour certains auteurs, véritablement enthousiastes de la méthode, il n'existe qu'une seule et unique contre-indication : les affections rénales. Maurice Coffin a pu impunément vacciner des sujets en pleine évolution tuberculeuse pulmonaire, des cancéreux à un stade avancé, des malades au cours d'af-

fections aiguës tels que des pneumoniques, des vieillards octogénaires, des nourrissons.

Quant à nous, il nous paraît plus sage de nous rallier à l'opinion exprimée par Meersseman en ces termes : « Les contre-indications doivent être, d'une part, appréciées assez largement, mais par ailleurs sans formalisme excessif. Dans chaque cas particulier, la conduite à tenir sera dictée par la saine appréciation clinique ou même par le simple bon sens, en confrontant les avantages que l'individu retirera — et la collectivité avec lui — de l'immunisation et l'importance de l'incident ou de l'accident auquel il paraît exposé : comme l'a dit très justement Ferrabouc, l'acquisition d'une triple immunité antitypho-paratyphique, antidiphthérique et antitétanique vaut bien d'être payée d'une poussée de psoriasis. Par contre, le risque d'une néphrite post-vaccinale commandera l'abstention. »

Il nous paraît logique d'éviter la vaccination chez tout sujet atteint d'une affection fébrile aiguë (Tuberculose évolutive, pneumonie, etc...) En dehors de ces cas évidents, la contre-indication principale nous paraît être, conformément à l'avis de tous les auteurs, les affections du rein. Encore faut-il, à notre avis, ne pas juger uniquement sur le symptôme albuminurie, la valeur de la fonction rénale. Dans la pratique militaire où le temps est limité, on est bien obligé de s'en tenir à ce test; dans la pratique civile, une surveillance suffisamment prolongée du sujet permettra, nous le croyons, d'étendre le bénéfice de la méthode à certains rénaux transitoires et légers.

De même faudra-t-il être prudent chez les hépatiques. En pratique militaire, ainsi que le dit très justement Meersseman, les fonctions hépatiques ne peuvent être qu'assez grossièrement jugées sur des symptômes tels que antécédents ictériques, syndromes vésiculaires, teint cholémique, troubles dyspeptiques habituels. En pratique civile, l'observation suffisante, le traitement approprié permettent sans grand danger de vacciner les hépatiques accidentels.

Il semble également prudent d'éviter la vaccination quintuple chez les sujets atteints d'affections cutanées aiguës ou chroniques ou encore de maladies par intolérance, telles que l'eczéma, l'asthme, etc...

Chez l'enfant, les contre-indications sont sensiblement les mêmes que chez l'adulte.

L'efficacité des vaccinations associées étant étroitement conditionnée par l'introduction des antigènes dans le tissu cellulaire sous-cutané, il nous paraît superflu de discuter ici l'opportunité de recourir à toute autre technique lorsqu'il existe une contre-indication à l'usage normal de ces vaccinations.

CONCLUSIONS

1. La méthode des vaccinations associées est une méthode simple ; elle permet de conférer en trois injections une immunité vis-à-vis des maladies du groupe typhique, de la diphtérie et du tétanos.

2. Son efficacité peut être jugée pour la diphtérie et le tétanos par le dosage des antitoxines dans le sérum des vaccinés et pour les cinq maladies par l'abaissement sensible de la morbidité correspondante dans les grandes collectivités.

3. L'immunité conférée peut être renforcée d'une façon appréciable par l'usage systématique des injections de rappel.

4. Les accidents observés dans l'armée paraissent plus nombreux qu'après les vaccinations simples. Il est possible que cette recrudescence soit liée à l'utilisation faite actuellement de façon systématique de ce vaccin quintuple chez tous les soldats, sans étudier au préalable leur sensibilité aux allergènes diphtériques. L'anatoxine diphtérique produit en effet chez les sujets allergisés des réactions parfois ennuyeuses. Il serait plus prudent de ne faire que le vaccin T.A.B. anatoxine tétanique aux militaires ayant un Schick négatif, et de réserver le vaccin quintuple à ceux qui ont un Schick positif. L'emploi de l'anatoxi-réaction pourrait également rendre des services dans cette discrimination.

5. Toutes les grandes collectivités, qui sont par essence si aisément la proie des épidémies, sont justiciables des vaccinations associées. Dans la pratique civile cependant, les vaccinations qui provoquent des réactions trop souvent

désagréables, quoique ordinairement non dangereuses, se heurtent habituellement à l'appréhension des familles. Mieux vaut dans ce cas pratiquer seulement la vaccination bi-anatoxique, antidiphthérique-tétanique, qui ne donne pas les mêmes ennuis, que de risquer de rendre la méthode par trop impopulaire et par suite difficilement praticable.

6. Les contre-indications sont restreintes, les affections rénales, les affections hépatiques et les maladies aiguës sont les plus importantes.

SERMENT

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, si je le viole et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

Vu :
Le Doyen,
Pierre MAURIAC.

Vu, bon à imprimer :
Le Président,
E. AUBERTIN

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 18 octobre 1938
Le Recteur de l'Académie,
A TERRACHER.

BIBLIOGRAPHIE

- Accoyer et Boron.** — « Hémorragie intestinale à la suite d'une injection de vaccin associé triple », *Société de Méd. Mil. franç.*, juillet 1937, n° 7, p. 505.
- Aievoli.** — « Vaccination associée antitypho-paratypho-diphtérique », *La Réforme médicale*, 24 sept. 1932.
- Andrieu.** — « Un cas d'érythrodermie consécutive d'une vaccination associée », *Société de Méd. Mil. franç.*, février 1936, n° 2, p. 31.
- Aubertin (E.) et Boudou.** — « Les réactions allergiques provoquées par l'anatoxine diphtérique. A propos d'un cas de diphtérie chez un adulte traité par 150 cc. d'anatoxine en injection sous-cutanée », *Paris Médical*, 12 nov. 1932.
- Boidé et Simonin.** — « Néphrite à la suite de vaccination triple », *Soc. de Méd. Militaire française*, oct. 1937, n° 10, p. 656.
- Carles.** — *Gaz. hebd. Soc. méd.*, 27 mai 1934 et 3 juin 1934.
- Cathala.** — « Pour la vaccination antityphique des jeunes enfants. Avantages des vaccinations associées », *Paris Médical*, 1937, n° 45, p. 355.
- Clavel.** — « Vaccinothérapie et sérothérapie antitétanique préventives », *Presse Médicale*, 1^{er} novembre 1933.
- Castaigne.** — *Journal médical français*, octobre 1934. Chronique.
- Cléret (H.).** — « La vaccination antidiphtérique par l'anatoxine de Ramon dans un secteur départemental d'hygiène », *Revue d'Immun.*, novembre 1935, t. I, n° 6, p. 570.
- Dopter.** — « La vaccination associée antitypho-paratyphoïdique et antidiphtérique dans l'armée », *Annales de l'Institut Pasteur*, 1933, t. 50, p. 446.

- Ferrabouc, Paraire et Pellerat.** — « Urticaire consécutive à une vaccination triple », *Société de Méd. milit. franç.*, juillet 1937, n° 7, p. 468.
- Friecker et Ferrabouc.** — « La pratique de la vaccination associée antitypho-paratypho-diphtérique », *Presse Médicale*, n° 44, 1^{er} juin 1932.
- Jacquier.** — « Albuminurie passagère ou intermittente et vaccination triple associée », *Soc. de Méd. milit. franç.*, mars 1938, n° 3, p. 98.
- Jacquier, Codvelle et Paraire.** — « Réflexions sur les accidents rénaux consécutifs à la vaccination triple », *Soc. de Méd. mil. franç.*, mars 1938, n° 3, p. 99.
- Jude.** — *Arch. méd. générale et colon.*, n° 6, 1934, p. 269.
- Le Bourdeles et Jame.** — « Les réactions vaccinales au cours des vaccinations associées », *Soc. de Méd. milit. française*, novembre 1937, n° 9, p. 621.
- Lemière.** — *Revue d'Immunologie*, t. I, n° 3, 1935, p. 228.
- Martin, Loiseau, Laffaille.** — « L'immunisation antidiphtérique par l'anatoxine chez l'homme. Application à la prophylaxie de la diphtérie », *Annales Institut Pasteur*, t. XLII, sept. 1928, p. 1055.
- Masson.** — Sur la durée de l'immunité conférée par la vaccination anti-typhoparatyphoïdique, thèse Lyon, 1936, t. 16.
- Meersseman.** — « L'application de la vaccination associée antidiphtérique et antitypho-paratyphique aux collectivités militaires. Etude d'un cas concret », *Archives de méd. et pharm. milit.*, janvier 1932.
- « Les vaccinations associées dans l'armée (T. A. B. et anatoxine diphtérique). Enseignements et résultats », *Revue méd. franç.*, mars 1933.
- « La vaccination associée antidiphtérique et antityphoparatyphique dans l'armée », *57^e congrès pour l'avancement des sciences*, Chambéry, 7 juillet 1933.
- « Réaction de Schick et vaccination antidiphtérique », *Soc. de Méd. mil. franç.*, 12 juillet 1934.

- « A propos des contre-indications rénales de la vaccination associée antidiphtérique et antityphoparatyphique », *Soc. de Méd. milit. franç.*, 12 juillet 1934.
- « A propos des néphrites post-vaccinales », *Soc. de Méd. milit. franç.*, 14 février 1935.
- « Les réactions vaccinales au cours des vaccinations associées », Rapport préliminaire. *Soc. de Méd. milit. franç.*, octobre 1937.
- *Ibidem*, Rapport terminal *Soc. de Méd. milit. franç.*, juillet 1938.
- Melmotte et Duret.** — « Néphrite aiguë après vaccination triple associée », *Soc. de Méd. milit. franç.*, mars 1938, n° 3, page 105.
- Michard.** — Contribution à l'étude de la vaccination associée antityphoparatypho-diphtérique, thèse, Paris, 1934, tome 58.
- Morel, Charlin et Brissaud.** — « Appendicite et réactions vaccinales », *Soc. de Méd. milit. franç.*, juin 1937, n° 6, p. 324.
- Montel.** — « La fièvre typhoïde des vaccinés », *Arch. de Méd. gén. et col.*, 1937, n° 7, p. 243.
- « Les vaccinations antitypho-paratyphoïdiques dans le milieu militaire. Les nouvelles méthodes et les résultats dans le XV^e C. A. », *Arch. de Méd. gén. et col.*, 1937, n° 9, p. 283.
- « Fièvre typhoïde et vaccination », *Marseille Médical*, n° 2, 15 janvier 1935, p. 49.
- « Les nouvelles vaccinations dans l'armée », *Le Sud Médical et Chirurg.*, 15 août 1937, p. 562.
- Noury.** — Contribution à l'étude des vaccinations associées, thèse, Paris, 1928, n° 378.
- Prats (J. des).** — *Arch. méd. génér. et colon.*, n° 6, 1934, p. 269.
- Quérangal des Essarts.** — « Résultats de la vaccination antityphoparatyphoïdique dans les effectifs militaires de la marine du Port de Brest », *Archiv. de méd. et pharm. naval.*, 1937, n° 2, p. 279.
- Ramon (G.).** — « Méthodes nouvelles d'immunisation active. « Les vaccins anatoxiques ». « Les vaccinations associées », *Rev. Méd. française*, avril 1930, II, p. 323.
- Compte rendu Ac. des Sciences, 1925, p. 157.

- 10 années d'applications de l'anatoxine diphtérique à la vaccination antidiphtérique. *L'hygiène sociale*, n° 117, 10 avril 1934, p. 2552.
- Sur les vaccinations associées. C. R. A. C. des Sciences, 27 novembre 1933, page 1361.
- « Perfectionnements apportés à la vaccination par les anatoxines », *Jour. méd. franç.*, octobre 1934, p. 344.
- La vaccination antidiphtérique et la vaccination antitétanique au moyen des anatoxines spécifiques et les vaccinations associées dans la pratique », *Revue d'Immunol.*, t. I, n° 1, janvier 1935, p. 37.
- Ramon (G.), Lemétayer (E.) et Richou (R.)**. — « De l'influence de diverses substances ajoutées à l'antigène anatoxique dans la production de l'immunité antitoxique », *Revue d'Immunol.*, t. I, n° 2, mars 1935, p. 199.
- Ramon (G.) et Djourichitch**. — « Recherches expérimentales et applications cliniques. Les vaccinations associées », *Journ. Méd. franç.*, octobre 1934, p. 348.
- Ramon (G.) et Zoeller (Chr.)**. — *Presse Médicale*, 25 juillet 1925.
- *Presse Médicale*, 13 janvier 1926.
- « Les vaccins associés » par union d'une anatoxine et d'un vaccin microbien (T. A. B.) ou par mélanges d'anatoxines », *C. R. Soc. Biol.*, 16 janvier 1926, p. 106.
- « Vaccination par vaccins associés », *Paris Méd.*, 5 juin 1926, p. 539.
- Ravina**. — « Remarques sur la vaccination antityphoïdique préventive », *Presse Médicale*, 13 avril 1938, p. 583.
- Raymond**. — « Hémorragie intestinale et vaccination triple associée. A propos de 3 observations », *Soc. de Méd. milit. franç.*, novembre 1937, n° 9, p. 625.
- Rougier (A. Z.)**. — « Sur la vaccination par l'anatoxine diphtérique », *Journ. méd. de Lyon*, n° 340, 5 mars 1934.
- Sacquépée**. — « Immunisation contre le tétanos par l'emploi simultané de sérum et d'anatoxine antitétaniques », *Paris Méd.*, 3 juin 1933, p. 491.
- Sacquépée, Pilod et Jude**. — *Revue d'Immunol.*, t. II, 1936, p. 437.

- Sandras, Le Mer et Chanzy.** — « Deux années de vaccination associée », T. A. B. anatoxine diphtérique en milieu militaire », *Revue d'Hyg.*, t. 56, n° 7, juillet 1934.
- Sarat, Campaignolle et Valatz.** — « De quelques incidents au cours de la vaccination triple associée », *Soc. de Méd. mil. franç.*, février 1938, n° 2, p. 55.
- Saski et Stetkiewicz.** — *Med. Doswiadz i spol.*, t. 17, 1933, p. 356.
- Vairel.** — « Au sujet de deux réactions consécutives à la vaccination mixte : antityphoparatyphique-antidiphtérique », *Soc. de Méd. mil. franç.*, déc. 1936, n° 10, p. 416..
- Walter.** — « A propos de la vaccination par le vaccin triple des jeunes recrues du contingent 1936 », *Soc. de Méd. mil. franç.*, mars 1938, n° 3, p. 109.
- Zoeller (Chr.).** — « De l'emploi des vaccinations associées », *Bull. acad. méd.*, 30 oct. 1928.
-

